

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年12月12日(2022.12.12)

【国際公開番号】WO2020/115683

【公表番号】特表2022-509765(P2022-509765A)

【公表日】令和4年1月24日(2022.1.24)

【年通号数】公開公報(特許)2022-012

【出願番号】特願2021-525229(P2021-525229)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 9 3 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 3 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 9 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 9 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【 F I 】

C 0 7 D 4 9 3 / 0 8            A C S P

A 6 1 K 3 1 / 3 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 1 9 / 0 8

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0    1 0 5

A 6 1 P 4 3 / 0 0    1 0 7

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月2日(2022.12.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

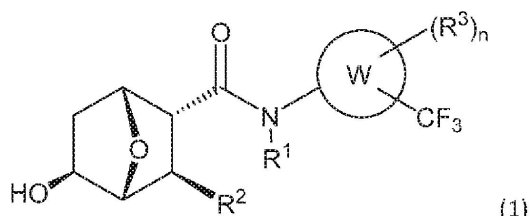
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

40

【化1】



(1)

50

(式中、

Wが、フェニル又はピリジルであり；

R<sup>1</sup>が、水素又はC<sub>1</sub>~6アルキルであり；

R<sup>2</sup>が、フェニル又はN、O及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリアルであり；ここで、R<sup>2</sup>が、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル又はC<sub>1</sub>~6アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換され；

R<sup>3</sup>が、独立して、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル及び5~6員ヘテロシクリルから選択され；又はnが0である場合、R<sup>3</sup>は水素であり；

nが0~2である)

の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩であって；

ただし、前記化合物が、(1R, 2R, 3S, 4R, 5S)-5-ヒドロキシ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミドではない、化合物；又はその鏡像異性体、鏡像異性体混合物若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

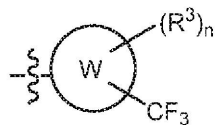
R<sup>2</sup>が、フェニル、ピラゾリル、ピリジル又はピリミジニルであり；これはそれぞれ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル又はC<sub>1</sub>~6アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換される、請求項1に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

R<sup>2</sup>が、フェニル、ピラゾリル又はピリミジニルから選択され；これはそれぞれ、ハロ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル又はC<sub>1</sub>~6アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換され；又はR<sup>2</sup>が、ハロ、C<sub>1</sub>~6ハロアルキル又はC<sub>1</sub>~6アルコキシで置換されるピリジルである、請求項1に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

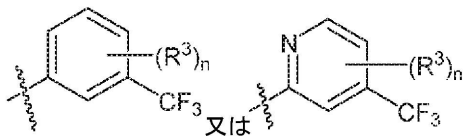
【請求項4】

【化2】



が、

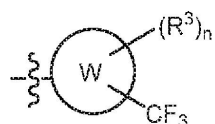
【化3】



である、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

【化4】



10

20

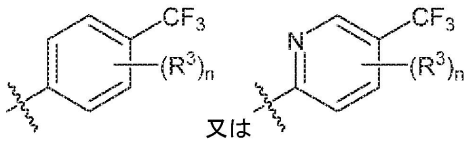
30

40

50

が、

【化 5】

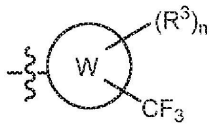


である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

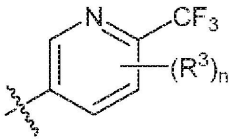
10

【化 6】



が、

【化 7】



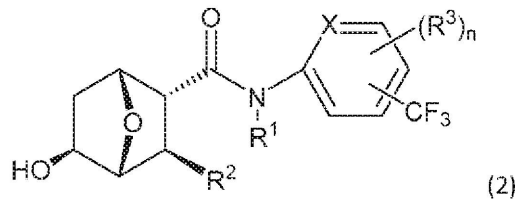
20

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

前記化合物が、式 ( 2 ) :

【化 8】



30

( 式中、

X が、N、CH 又は  $CR^4$  であり；且つ、

$R^4$  が、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は  $C_{1-6}$ アルコキシである)

のものである、請求項 1 に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 8】

$R^3$  が、存在する場合、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル又はモルホリニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

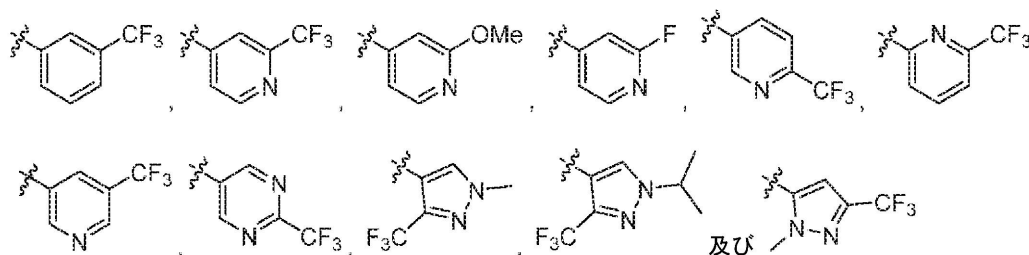
【請求項 9】

$R^3$  が水素であり、n が 0 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

50

R<sup>2</sup> が、  
【化 9】



10

から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 1】

R<sup>1</sup> が水素である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 2】

前記化合物が、表 2 中の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が、( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R , 5 S ) 鏡像異性体の少なくとも 5 0 % の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 1 4】

前記化合物が、( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R , 5 S ) 鏡像異性体の少なくとも 7 5 % の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 5】

前記化合物が、( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R , 5 S ) 鏡像異性体の少なくとも 9 5 % の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩と、1 つ以上の薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含み、1 つ以上の治療効果のある薬剤と組み合わせて用いられる、医薬組成物。

【請求項 1 8】

それを必要とする対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防するのに使用するための；又は軟骨修復のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含み、任意選択的に第 2 の治療剤と組み合わせて用いられる、医薬組成物。

40

【請求項 1 9】

関節炎若しくは関節傷害のための、又は軟骨修復のための薬剤の製造における、任意選択的に第 2 の治療剤と組み合わせた、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩の使用。

【請求項 2 0】

それを必要とする対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防するための

50

、又は軟骨修復のための方法で用いるための医薬組成物であって、  
前記医薬組成物は、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含み、  
前記方法は、治療有効量の前記化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩を、任意選択的に第 2 の治療剤と組み合わせて投与し；それによって、前記対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防し、又は軟骨を修復することを含む、医薬組成物。

【請求項 2 1】

経口投与されるための、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

硝子軟骨生成を誘導する方法で用いるための組成物であって、  
前記組成物は、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩を含み、  
前記方法は、軟骨前駆細胞を、治療有効量の前記化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩と、任意選択的に第 2 の治療剤と組み合わせて、接触させ；それによって、硝子軟骨生成を誘導することを含む、組成物。

【請求項 2 3】

前記接触工程が、インビトロ又は哺乳動物においてインビボで行われ；インビボの場合、前記軟骨前駆細胞が、前記哺乳動物中に存在する、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記接触工程が、細胞外基質又は生体適合性足場において行われる、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記方法が、軟骨前駆細胞から成熟軟骨細胞への分化を誘導することをさらに含む、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 3

【補正方法】変更

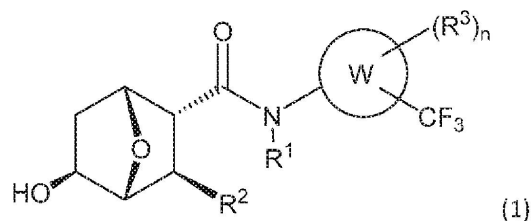
【補正の内容】

【0 2 6 3】

本明細書に記載される実施例及び実施形態が、例示のためのものに過ぎず、それを考慮して、様々な変更又は変形が、当業者に示唆され、本出願の趣旨及び範囲並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。  
以下の態様を包含し得る。

[ 1 ] 式 ( 1 ) :

【化 1 2 2 - 1】



( 式中、

W が、フェニル又はピリジルであり；

R<sup>1</sup> が、水素又は C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

R<sup>2</sup> が、フェニル又は N、O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~

10

20

30

40

50

6員ヘテロアリアルであり；ここで、 $R^2$ が、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換され；

$R^3$ が、独立して、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び5~6員ヘテロシクリルから選択され；又はnが0である場合、 $R^3$ は水素であり；

nが0~2である)

の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩であって；

ただし、前記化合物が、(1R, 2R, 3S, 4R, 5S) - 5 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキサミドではない、化合物；又はその鏡像異性体、鏡像異性体混合物若しくは薬学的に許容できる塩。

10

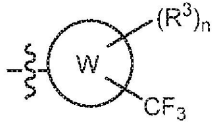
[2]  $R^2$ が、フェニル、ピラゾリル、ピリジル又はピリミジニルであり；これはそれぞれ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換される、上記[1]に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[3]  $R^2$ が、フェニル、ピラゾリル又はピリミジニルから選択され；これはそれぞれ、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択される1~2つの置換基で置換され；又は $R^2$ が、ハロ、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は $C_{1-6}$ アルコキシで置換されるピリジルである、上記[1]に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

20

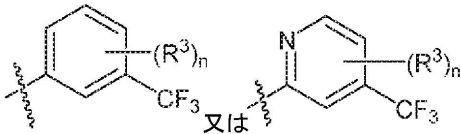
[4]

【化122-2】



が、

【化122-3】

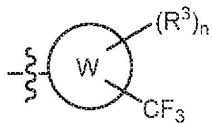


30

である、上記[1]~[3]のいずれか一項に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[5]

【化122-4】

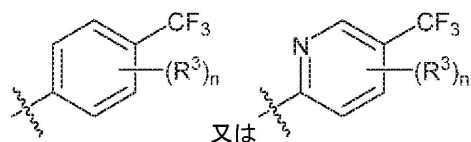


40

が、

50

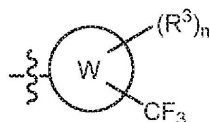
【化 1 2 2 - 5】



である、上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

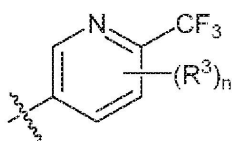
[ 6 ]

【化 1 2 2 - 6】



が、

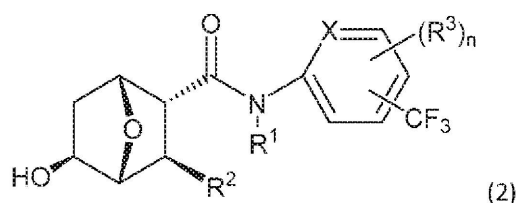
【化 1 2 2 - 7】



である、上記 [ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[ 7 ] 前記化合物が、式 ( 2 ) :

【化 1 2 2 - 8】



( 式中、

X が、N、CH 又は  $CR^4$  であり；且つ、

$R^4$  が、ハロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル又は  $C_{1-6}$ アルコキシである )

のものである、上記 [ 1 ] に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[ 8 ]  $R^3$  が、存在する場合、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル又はモルホリニルである、上記 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[ 9 ]  $R^3$  が水素であり、n が 0 である、上記 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

[ 1 0 ]  $R^2$  が、

10

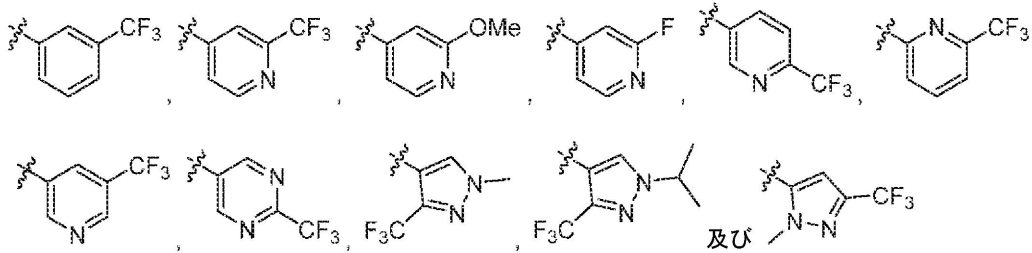
20

30

40

50

## 【化 1 2 2 - 9】



から選択される、上記〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。 10

〔11〕 R<sup>1</sup>が水素である、上記〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の化合物又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

〔12〕 前記化合物が、表2中の化合物から選択される、上記〔1〕に記載の化合物、又は鏡像異性体、その鏡像異性体混合物若しくはその薬学的に許容できる塩。

〔13〕 前記化合物が、(1R, 2R, 3S, 4R, 5S)鏡像異性体の少なくとも50%の鏡像体過剰率を有する、上記〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

〔14〕 前記化合物が、(1R, 2R, 3S, 4R, 5S)鏡像異性体の少なくとも75%の鏡像体過剰率を有する、上記〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。 20

〔15〕 前記化合物が、(1R, 2R, 3S, 4R, 5S)鏡像異性体の少なくとも95%の鏡像体過剰率を有する、上記〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

〔16〕 上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

〔17〕 上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物と、1つ以上の治療効果のある薬剤とを含む組合せ。

〔18〕 必要とする対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防するのに使用するための；又は軟骨修復のための、任意選択的に第2の治療剤と組み合わせた、上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物。 30

〔19〕 関節炎若しくは関節傷害のための、又は軟骨修復のための薬剤の製造における、任意選択的に第2の治療剤と組み合わせた、上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物の使用。

〔20〕 必要とする対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防するための、又は軟骨修復のための方法であって、治療有効量の上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物を、任意選択的に第2の治療剤と組み合わせて投与し；それによって、前記対象における関節炎若しくは関節傷害を治療、改善又は予防し、又は軟骨を修復することを含む方法。

〔21〕 前記化合物が経口投与される、上記〔20〕に記載の方法。 40

〔22〕 硝子軟骨生成を誘導する方法であって、軟骨前駆細胞を、治療有効量の上記〔1〕～〔15〕のいずれか一項に記載の化合物と、任意選択的に第2の治療剤と組み合わせて、接触させ；それによって、硝子軟骨生成を誘導することを含む方法。

〔23〕 前記接触工程が、インビトロ又は哺乳動物においてインビボで行われ；インビボの場合、前記軟骨前駆細胞が、前記哺乳動物中に存在する、上記〔22〕に記載の方法。

〔24〕 前記接触工程が、細胞外基質又は生体適合性足場において行われる、上記〔22〕又は〔23〕に記載の方法。

〔25〕 軟骨前駆細胞から成熟軟骨細胞への分化を誘導することをさらに含む、上記〔22〕～〔24〕のいずれか一項に記載の方法。 50